

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-501074

(P2005-501074A)

(43) 公表日 平成17年1月13日(2005.1.13)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 H 15/256	C O 7 H 15/256	4 C O 5 7
A 6 1 K 31/4525	A 6 1 K 31/4525	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/704	A 6 1 K 31/704	4 C O 8 6
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 21 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-518538 (P2003-518538)	(71) 出願人	595047190
(86) (22) 出願日	平成14年8月9日 (2002.8.9)		スミスクライン ビーチャム パブリック
(85) 翻訳文提出日	平成16年2月9日 (2004.2.9)		リミテッド カンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/008926		SmithKline Beecham
(87) 国際公開番号	W02003/013529		p. l. c.
(87) 国際公開日	平成15年2月20日 (2003.2.20)		イギリス国 ティダブリュ8 9ジーエス
(31) 優先権主張番号	0119467.9		, ミドルセックス, プレントフォード, グ
(32) 優先日	平成13年8月9日 (2001.8.9)		レート ウェスト ロード 980
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100081422
			弁理士 田中 光雄
		(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子
		(74) 代理人	100116311
			弁理士 元山 忠行
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 パロキセチン・グリチルリチン酸塩

(57) 【要約】

塩酸パロキセチンおよびグリチルリチン酸アンモニウムから形成される塩は、パロキセチンの苦味を遮蔽し、特有のカンゾウ風味を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

パロキセチン・グリチルリチン酸塩。

【請求項2】

非結晶形態の請求項1記載の化合物。

【請求項3】

結晶形態の請求項1記載の化合物。

【請求項4】

パロキセチン・グリチルリチン酸塩の溶液からの沈殿、パロキセチン・グリチルリチン酸塩の溶液の噴霧乾燥または凍結乾燥、パロキセチン・グリチルリチン酸塩の溶液のガラス状物質への蒸発、またはパロキセチン・グリチルリチン酸塩の油状物の真空乾燥、またはパロキセチン・グリチルリチン酸塩の溶融物の固化による、請求項1または2記載の化合物の製法。

【請求項5】

パロキセチン・グリチルリチン酸塩の溶液からの結晶化または再結晶化による、請求項1または3記載の化合物の製法。

【請求項6】

パロキセチン・グリチルリチン酸塩の溶液、油状物または溶融物が、パロキセチン遊離塩基またはその有機酸塩をグリチルリチン酸またはそのアンモニウムもしくはアミン塩で処理することによって調製される請求項4または5記載の製法。

【請求項7】

有効量および／または予防量のパロキセチン・グリチルリチン酸塩を治療および／または予防の必要のある患者に投与することによる、1以上のいずれかの障害を治療および／または予防する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規な化合物、その製法および医学的障害の治療におけるその使用に関する。

【0002】

抗鬱性および抗パーキンソン性を有する医薬品は、US-A-3912743およびUS-A-4007196に記載されている。開示されるなかでも特に重要な化合物は、パロキセチン (paroxetine)、4-(4'-フルオロフェニル)-3-(3', 4'-メチレンジオキシフェノキシメチル)-ピペリジンの(-)トランス異性体である。該化合物は、特に、鬱病、強迫性障害(OCD)およびパニック障害の治療および予防のために、塩酸塩として治療に使用されている。

【0003】

発明者らは、今回、驚くべきことに、パロキセチンとグリチルリチン酸(glycyrrhizinic acid)の新規な塩を見出し、それが、現在市販されているその塩酸塩の代替物として使用されうることを見出した。

本発明によると、新規な化合物として、パロキセチン・グリチルリチン酸塩が提供される。

【0004】

経口処方におけるグリチルリチン酸塩の大きな利益は、その強力な甘いカンゾウの風味であり、それは、パロキセチンの苦味を隠す味マスキング効果を提供する。実際、カンゾウ風味の強さのため、該処方のカンゾウ味を修飾するためにさらなるフレーバーが望まれるかもしれない。

【0005】

一の態様において、本発明の新規な塩は、固体または油状物であってもよい非結晶形態において提供される。油状物は、好ましくは、固形担体、特に、医薬組成物の成分として使用できる担体上に吸収される。

別の態様において、本発明の新規な塩は、結晶形態において提供される。結晶形態が1以

上の多形として存在する場合、各多形は本発明の別の態様を形成する。

【0006】

パロキセチン・グリチルリチン酸塩は、化学量論量の酸およびパロキセチン遊離塩基を接触させることによって調製される。好ましくは、該塩基は溶液中にあり、より好ましくは、どちらも溶液中にある。

最も一般的に使用される溶媒は、パロキセチン遊離塩基に移動性をもたせるのに適当であり、例えば、トルエン、メタノール、エタノール、プロパン-2-オールなどのアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、アセトンおよびブタノンなどのケトン類、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、およびテトラヒドロフランおよびジエチルエーテルなどのエーテル類である。グリチルリチン酸は、好ましくは、水性またはエタノール性溶液として加えられる。グリチルリチン酸は、また、可溶性塩、例えば、グリチルリチン酸アンモニウム、またはアミン、例えば、エチルアミンもしくはジエチルアミンのグリチルリチン酸塩の形態で加えられてもよい。

【0007】

パロキセチン塩基の濃度は、好ましくは、5～50重量/容量%の範囲にあり、より好ましくは、10～30%の範囲にある。グリチルリチン酸の濃度は、適当には、同じ範囲にある。可溶性を高めるために、高温を用いてもよい。

該塩は、通常の方法によって、上記のように得られたその溶液から固体形態で単離される。例えば、非結晶性の塩は、溶液からの沈殿、溶液の噴霧乾燥および凍結乾燥、溶液のガラス状物質への蒸発、または油状物の真空乾燥、または遊離塩基および酸の反応から得られる溶融物の固化によって調製される。

【0008】

結晶性の塩は、生成物が限られた可溶性を有する溶媒から直接結晶化することによって、または非結晶性塩をトリチュレートもしくは別の方法で結晶化することによって調製される。該塩の改善された収量は、溶媒のいくらかもしくは全ての蒸発によって、または好ましくは段階的な、高温、次いで制御された冷却での結晶化によって得られる。沈殿温度および種入れの注意深い制御により、生成過程および粒径分布の再現性および生成物の形成を改善する。個々の多形は、好ましくは、塩の溶液から直接結晶化されるが、1の多形の種結晶を用いて別の多形の溶液を再結晶化することを行ってもよい。

【0009】

パロキセチン・グリチルリチン酸塩の別の調製法は、パロキセチン遊離塩基を用いるのではなく、パロキセチンの有機酸、例えば、酢酸またはマレイン酸との塩を用いて開始することである。出発材料としてパロキセチンの別の塩を使用することは、結晶性の塩の調製、または酢酸などの揮発性の酸を用いる場合、蒸発を含む方法（例えば、凍結乾燥および噴霧乾燥）による非結晶性の塩の調製に適当である。

発明者らは、塩酸パロキセチンをグリチルリチン酸アンモニウムと組み合わせることが特に有効であることを見出した。

【0010】

該塩は、溶液からの単離の間、それが溶解している溶媒と会合するようになるとき、溶媒和物として得られる。いずれのかかる溶媒和物も、本発明のさらなる態様を形成する。溶媒和物は、加熱によって、例えば、乾燥器での乾燥によって、または溶媒和物を形成しない置換溶媒での処理によって、溶媒和化していない塩に戻ることができる。

パロキセチン・グリチルリチン酸塩の単離の前に、共沸蒸留によって、該塩を含有している溶液から水を除去して、水和物の形成を回避するか、または無水物形態で生成物を得てもよい。この場合、該塩の溶液に適当な溶媒は、水との共沸混合物を形成するもの、例えば、トルエンおよびプロパン-2-オールである。また、共沸による水の除去を援助するために溶媒の混合物を使用することも評価されるべきである。

【0011】

パロキセチン遊離塩基は、米国特許第4,007,196号およびEP-B-0223403に広く概説される手法にしたがって調製される。グリチルリチン酸は、モノ-アン

モニウム、二ナトリウムおよび二カリウム塩として市販されている。

本発明の化合物は、下記の障害を治療および予防するために使用されうる：

アルコール中毒、不安、鬱、強迫性障害、パニック障害、慢性疼痛、肥満、老人性痴呆、偏頭痛、病的飢餓、食欲不振、社会恐怖症、月経前症候群(PMS)、青年期鬱、抜毛癖、気分変動および物質乱用。

これらの障害は、本明細書において、以後、「障害」と称される。

【0012】

本発明は、さらに、有効量および／または予防量の本発明の塩を治療および／または予防の必要のある患者に投与することによる、1以上の障害の治療および／または予防を提供する。

本発明は、さらに、本発明の塩と医薬上許容される担体との混合物を含む、障害の治療および／または予防において有用な医薬組成物を提供する。

【0013】

本発明は、また、障害を治療および／または予防するための本発明の塩の使用を提供する。

本発明は、また、障害を治療および／または予防するための医薬の製造における本発明の塩の使用を提供する。

最も適当には、本発明は、鬱、OCDおよびパニック障害の治療に適用する。

【0014】

本発明の塩を含有する組成物は、いずれかの経路による投与用に処方されてもよく、その例は、経口、舌下、直腸、局所、非経口、静脈内または筋肉投与である。所望により、製剤は、パロキセチン塩をゆっくり放出させるように設計されうる。

該医薬は、例えば、錠剤、カプセル、サッシェ、バイアル、粉末、顆粒、ロゼンジ、復元可能な粉末、または液体製剤、例えば、溶液もしくは懸濁液、または座剤の形態であってもよい。

【0015】

該組成物は、通常、1人のヒト患者あたり、遊離塩基に基づく塩の量から計算して1～200mg、より普通には5～100mg、例えば、10～50mg、例えば、10、12、15、20、25、30または40mgのパロキセチンを含有する単位投与量組成物として提供される。最も好ましくは、単位投与量は、遊離塩基に基づいて計算して20mgのパロキセチンを含有する。かかる組成物は、投与された活性薬剤の全量が、遊離塩基に基づいて計算して5～400mgのパロキセチン範囲内にあるように、通常、1日に1～6回、例えば、1日に2、3または4回服用される。最も好ましくは、該単位投与量は1日に1回服用される。

【0016】

本発明の組成物は、通常、経口投与に適応させ；好ましい単位投与量形態は錠剤またはカプセルを包含する。

本発明の組成物は、通常の混合方法、例えば、混合、充填および圧縮によって処方されうる。

【0017】

本発明における使用に適当な担体は、希釈剤、結合剤、崩壊剤、着色料、フレーバー剤および／または保存料を包含する。これらの薬剤は、通常の方法、例えば、市販されている抗鬱剤のためにすでに用いられているのと同様の方法で使用されうる。

医薬組成物の特別の例は、本発明の生成物が活性材料として使用されうるEP-B-0223403およびUS4,007,196に記載されたものを包含する。

【0018】

下記の実施例は本発明を説明する。

【実施例1】

【0019】

錠剤の調製

【表1】

材料	20mg錠剤	30mg錠剤
パロキセチン・グリチルリチン酸塩	20.00mg (遊離塩基として計算)	30.0mg (遊離塩基として計算)
リン酸二カルシウム (DCP)	83.34mg	125.0mg
微結晶性セルロース	50.67mg	76.0mg
デンプングリコール酸ナトリウム	8.34mg	12.5mg
ステアリン酸マグネシウム	1.67mg	2.5mg

材料の商業上の供給源

リン酸二カルシウム二水和物 — エンコンパス (Encompress) またはジタブ (Dita b) *

微結晶性セルロース — アビセル (Avicel) PH102*

デンプングリコール酸ナトリウム — エクスプロタブ (Explotab) *

* 登録商標

【0020】

方法

1. DCPを篩いにかけて、プラネタリーミキサー中に計って入れる。
2. 30メッシュのパロキセチン・グリチルリチン酸塩をボウルに加える。
3. 20メッシュのアビセルおよびエクスプロタブを加え、全ての粉末を10分間混合する。
4. ステアリン酸マグネシウムを加え、5分間混合する。

下記のパンチを用いて五角形錠剤へ錠剤成形する。

30mg錠剤 9.5mm 外接円

20mg錠剤 8.25mm 外接円

錠剤は、単一のパンチまたはロータリープレスで首尾よく作成される。

【実施例2】

【0021】

錠剤の調製

【表2】

材料	10mg錠剤	20mg錠剤	30mg錠剤
パロキセチン・グリチルリチン酸塩	10mg (遊離塩基として計算)	20mg (遊離塩基として計算)	30mg (遊離塩基として計算)
デンプングリコール酸ナトリウム	2.98mg	5.95mg	8.93mg
顆粒状リン酸二カルシウム (DITAB) または Dicafos	158.88mg	317.75mg	476.63mg
ステアリン酸マグネシウム	1.75mg	3.50mg	5.25mg

【0022】

方法

1. パロキセチン・グリチルリチン酸塩、デンプングリコール酸ナトリウムおよびリン酸二カルシウム二水和物を篩いにかけて、適当なミキサー（プラネタリー、キューブル (Cublee) または高エネルギー剪断ミキサー）中で一緒に混合する。
2. ステアリン酸マグネシウムを加え、単一パンチまたはロータリー錠剤成形機で錠剤に圧縮する。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
20 February 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/013529 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/4535

(21) International Application Number: PCT/JP02/06926

(22) International Filing Date: 9 August 2002 (09.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
01/19667/9 9 August 2001 (09.08.2001) JP(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM PLC. [GB/GB]: 980
Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BARGES
CAUSSERET, Nathalie, Claude, Marianne [FR/FR];
Laboratoire GlaxoSmithKline, Z.I. du Ternay, BP 2,
P-53101 Mayenne Cedex (FR). MARZOLINI, Nicola,
Lisa, Anna [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers
Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex, CM19
5AW (GB). MENAUD, Polina [GB/GB]; Glaxo
SmithKline, New Frontiers Science Park South, Third
Avenue, Harlow Essex, CM19 5AW (GB).(74) Agent: WEST, Visions, GlaxoSmithKline, Corporate In-
tellectual Property CN925.1.980 Great West Road, Bren-
ford, Middlesex TW8 9GS (GB).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GT, HK,
HN, HR, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TH, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW).
European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM).
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, NG, SN, TD, TG).Published:
with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendmentsFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/013529 A1

(54) Title: PAROXETINE GLYCERYLPHOSPHATE

(57) Abstract: A salt formed from paroxetine hydrochloride and ammonium glycerylphosphate masks the bitter taste of paroxetine and has a distinctive lipophilic flavour.

WO 03/013529

PCT/EP02/08926

PAROXETINE GLYCERYLPHOSPHATE

The present invention relates to a novel compound, to processes for preparing it and to its use in treating medical disorders.

Pharmaceutical products with antidepressant and anti-Parkinson properties are described in US-A-3912743 and US-A-4007196. An especially important compound among those disclosed is paroxetine, the (-) *trans* isomer of 4-(4'-fluorophenyl)-3-(3',4'-methylenedioxy-phenoxymethyl)-piperidine. This compound is used in therapy as the hydrochloride salt for the treatment and prophylaxis of *inter alia* depression, obsessive compulsive disorder (OCD) and panic.

We have now surprisingly discovered a novel salt of paroxetine with glycyrrhizinic acid which may be used as an alternative to the currently marketed hydrochloride.

According to the present invention there is provided paroxetine glycyrrhizinate as a novel compound.

A great advantage of the glycyrrhizinate salt in oral formulations is its intense flavour of sweet liquorice which provides a taste-masking effect to hide the bitterness of paroxetine. In fact, because of the intensity of the liquorice flavour, further flavourings may be desirable to modify the liquorice taste of the formulation.

In one aspect the novel salt of this invention is provided in non-crystalline form, which may be a solid or an oil. The oil is preferably absorbed on a solid carrier, especially a carrier that is usable as a component of a pharmaceutical composition.

In another aspect the novel salt of this invention is provided in crystalline form. When the crystalline form exists as more than one polymorph, each polymorph forms another aspect of this invention.

WO 03/013529

PCT/EP02/08926

Paroxetine glycyrrhizinate may be prepared by contacting stoichiometric amounts of the acid and paroxetine free base. Preferably the base is in solution, more preferably both are in solution.

Most commonly used solvents are suitable for mobilising paroxetine free base, for example toluene, alcohols such as methanol, ethanol, propan-2-ol, esters such as ethyl acetate, ketones such as acetone and butanone, halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, and ethers such as tetrahydrofuran and diethyl ether. The glycyrrhizinic acid is preferably added as an aqueous or ethanolic solution. The glycyrrhizinic acid may also be added in the form of a soluble salt, for example ammonium glycyrrhizinate, or the glycyrrhizinic acid salt of an amine, for example ethylamine or diethylamine.

The concentration of paroxetine base is preferably in the range 5 to 50% weight/volume, more preferably in the range 10 to 30%. The concentration of glycyrrhizinic acid is suitably in the same range. Elevated temperatures may be used to increase solubility.

The salt may be isolated in solid form by conventional means from a solution thereof obtained as above. For example, a non-crystalline salt may be prepared by precipitation from solution, spray drying and freeze drying of solutions, evaporating a solution to a glass, or vacuum drying of oils, or solidification of melts obtained from reaction of the free base and the acid.

A crystalline salt may be prepared by directly crystallising from a solvent in which the product has limited solubility, or by titrating or otherwise crystallising a non-crystalline salt. An improved yield of the salt is obtained by evaporation of some or all of the solvent or by crystallisation at elevated temperature followed by controlled cooling, preferably in stages. Careful control of precipitation temperature and seeding may be used to improve the reproducibility of the production process and the particle size distribution and form of the product. Individual polymorphs are preferably crystallized directly from a solution of the salt, although recrystallizing a solution of one polymorph using seeds of another polymorph may also be carried out.

WO 03/013529

PCT/EP02/08926

An alternative method of preparing paroxetine glycyrrhizinate is to start with a salt of paroxetine with an organic acid, such as acetic acid or maleic acid, rather than using paroxetine free base. Use of another salt of paroxetine as a starting material is suitable for preparation of the crystalline salt or, if a volatile acid such as acetic acid is used, non-crystalline salts by methods that involve evaporation (such as freeze-drying and spray-drying).

We have found it particularly effective to combine paroxetine hydrochloride with ammonium glycyrrhizinate.

The salt may obtained as a solvate, when during isolation from solution it becomes associated with the solvent in which it is dissolved. Any such solvate forms a further aspect of this invention. Solvates may be returned to the unsolvated salt by heating, for example by oven-drying, or by treatment with a displacement solvent which does not form a solvate.

Prior to the isolation of the paroxetine glycyrrhizinate, water may be removed from the solution containing the salt by azeotropic distillation to avoid the formation of hydrates or to obtain the product in anhydrous form. In that case, suitable solvents for the solution of the salt are those which form an azeotrope with water such as toluene and propan-2-ol. It should also be appreciated that mixtures of solvents can also be used to aid the azeotropic removal of water.

Paroxetine free base may be prepared according to the procedures generally outlined in US Patent No 4,007,196 and EP-B-0223403. Glycyrrhizinic acid is commercially available as the mono-ammonium, disodium and dipotassium salts.

The compounds of this invention may be used to treat and prevent the following disorders:

Alcoholism

Anxiety

Depression

Obsessive Compulsive Disorder

WO 03/013529

PCT/EP02/08926

Panic Disorder	Chronic Pain
Obesity	Senile Dementia
Migraine	Bulimia
Anorexia	Social Phobia
Pre-Menstrual Syndrome (PMS)	Adolescent Depression
Trichotillomania	Dysthymia
Substance Abuse	

These disorders are herein after referred to as "the Disorders".

The present invention further provides a method for treating and/or preventing any one or more of the Disorders by administering an effective and/or prophylactic amount of a salt of the invention to a sufferer in need thereof.

The present invention further provides a pharmaceutical composition for use in the treatment and/or prevention of the Disorders which comprises an admixture of a salt of the invention with a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also provides the use of a salt of the invention for treating and/or preventing the Disorders.

The present invention also provides the use of a salt of the invention in the manufacture of a medicament for treating and/or preventing the Disorders.

Most suitably the present invention is applied to the treatment of depression, OCD and panic.

Compositions containing the salt of this invention may be formulated for administration by any route, and examples are oral, sub-lingual, rectal, topical, parenteral, intravenous or intramuscular administration. Preparations may, if desired, be designed to give slow release of the paroxetine salt.

WO 03/013529

PCT/EP02/08926

The medicaments may, for example, be in the form of tablets, capsules, sachets, vials, powders, granules, lozenges, reconstitutable powders, or liquid preparations, for example solutions or suspensions, or suppositories.

- 5 The composition is usually presented as a unit dose composition containing from 1 to 200mg of paroxetine calculated from the amount of salt on a free base basis, more usually from 5 to 100mg, for example 10 to 50mg such as 10, 12.5, 15, 20, 25, 30 or 40mg by a human patient. Most preferably unit doses contain 20mg of paroxetine calculated on a free base basis. Such a composition is normally taken from 1 to 6 times daily, for
10 example 2, 3 or 4 times daily so that the total amount of active agent administered is within the range 5 to 400mg of paroxetine calculated on a free base basis. Most preferably the unit dose is taken once a day.

- The compositions of the invention are usually adapted for oral administration; preferred
15 unit dosage forms include tablets or capsules.

The compositions of this invention may be formulated by conventional methods of admixture such as blending, filling and compressing.

- 20 Suitable carriers for use in this invention include a diluent, a binder, a disintegrant, a colouring agent, a flavouring agent and/or preservative. These agents may be utilized in conventional manner, for example in a manner similar to that already used for marketed anti-depressant agents.

- 25 Specific examples of pharmaceutical compositions include those described EP-B-6223403 and US 4,007,196, in which the products of the present invention may be used as the active ingredients.

The following Examples illustrate the present invention:

30

Example 1 : preparation of tablets

WO 03/013529

PCT/EP02/08926

INGREDIENTS	20 mg Tablet	30mg Tablet
Paroxetine Glycinehydrochloride	20.00 mg (calc. as free base)	30.0 mg (calc. as free base)
Dicalcium Phosphate (DCP)	83.34 mg	125.0 mg
Microcrystalline Cellulose	50.67 mg	76.0 mg
Sodium Starch Glycolate	8.34 mg	12.5 mg
Magnesium Stearate	1.67 mg	2.5 mg

Commercial source of the ingredients

- 5 Dicalcium Phosphate Dihydrate - Emcompress or Dilab*
 Microcrystalline Cellulose - Avicel PH 102*
 Sodium Starch Glycolate - Explotab.*

* Trade names

10 Method

1. Pass DCP through a screen and weigh it into a Planetary mixer.
2. Add 30 mesh Paroxetine Glycinehydrochloride to the bowl.
3. Add 20 mesh Avicel and Explotab and mix all the powders for 10 minutes.
4. Add magnesium stearate and mix for 5 minutes.

15

Tablet into Pentagonal Tablets using the following punches:

- | | | |
|--------------|---------|--------------|
| 30 mg Tablet | 9.5 mm | Circumcircle |
| 20 mg Tablet | 8.25 mm | Circumcircle |

- 20 The tablets are made satisfactorily on a single punch or a Rotary press.

WO 03/013529

PCT/EP02/08926

Example 2 : preparation of tablets

INGREDIENTS	10 mg Tablet	20 mg Tablet	30mg Tablet
Paroxetine Glycyrrhizinate..	10 mg (calc.as free base)	20 mg (calc.as free base)	30 mg (calc.as free base)
Sodium Starch Glycolate	2.98 mg	5.95 mg	8.93 mg
Granular Dicalcium Phosphate (DITAB) or Dicalfos	158.88 mg	317.75 mg	476.63 mg
Magnesium Stearate	1.75 mg	3.50 mg	5.25 mg

5

Method

1. Paroxetine Glycyrrhizinate, Sodium Starch Glycolate and Dicalcium Phosphate Dihydrate are screened and mixed together in a suitable mixer.
(Planetary, Cuble or High Energy Shear mixer.)
- 10 2. Add Magnesium Stearate and compress it into a tablet using a single punch or Rotary Tablet machine.

WO 03/013529

PCT/EP02/08926

CLAIMS

1. A paroxetine glycyrrhizinate salt.
- 5 2. A compound according to claim 1 in non-crystalline form.
3. A compound according to claim 1 in crystalline form.
4. A process for the preparation of a compound as claimed in claim 1 or 2 by
10 precipitation from a solution of a paroxetine glycyrrhizinate, spray drying or freeze
drying a solution of a paroxetine glycyrrhizinate, evaporating a solution of a paroxetine
glycyrrhizinate to a glass, or by vacuum drying of oils of a paroxetine glycyrrhizinate, or
solidification of melts of a paroxetine glycyrrhizinate.
- 15 5. A process for the preparation of a compound as claimed in claim 1 or 3 by
crystallization or re-crystallization from a solution of a paroxetine glycyrrhizinate.
6. A process according to claim 4 or 5 in which the solution, oil or melt of a
paroxetine glycyrrhizinate is prepared by treating paroxetine free base or an organic acid
salt thereof with glycyrrhizinic acid or an ammonium or amine salt thereof.
- 20 7. A method for treating and/or preventing any one or more of the Disorders by
administering an effective and/or prophylactic amount of a paroxetine glycyrrhizinate to a
sufferer in need thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/08926
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/4525		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELD(S) SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim(s)
Y	WO 95 15155 A (FRANCESE FRANCO ; OLDANI DIEGO (IT); MANESCHI MASSIMO (IT); SMITHKL) 8 June 1995 (1995-06-08) abstract page 1, line 24 - line 26 page 2, line 6 - line 8 page 2, line 14 claims 1-7	1-7
Y	DATABASE REGISTRY 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; RN:1405-86-3, "Blycyrthizoln" XP002225024 the whole document	1-7
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may know doubts as priority claim(s) as which is cited to establish the publication date of earlier claim(s) or other special reason (as specified) "P" document referring to an earlier document, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document prior to the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 December 2002		Date of mailing of the international search report 10/01/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 16 NL - 2000 HV Noordwijk Tel: (+31-70) 340-2246; Telex: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-2016		Authorized officer Giacobbe, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/08926
C/Continuation DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passage	Relevant to claim No.
A	US 6 811 436 A (COOPER DAVID ET AL) 22 September 1998 (1998-09-22) claims 1-9 column 1, line 31 - line 39 column 1, line 50 - line 54 -----	1-7
A	DE 201 00 529 U (SYNTHON B.V., NIJMEGEN, NL) 13 June 2001 (2001-06-13) page 8, paragraph 2 -----	
A	US 4 393 200 A (MIYASHITA AKIRA ET AL) 12 July 1983 (1983-07-12) column 1, paragraph 2 -----	1-7
A	US 5 763 449 A (FAWZY ABDEL A ET AL) 9 June 1998 (1998-06-09) abstract -----	1-7
P, Y	WO 02 074238 A (LAVIPHARM LAB INC) 26 September 2002 (2002-09-26) claims 1-44 abstract -----	1-7

From PCT/EP 02/08926 (second sheet of second sheet of first sheet)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/EP 02/08926
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claim 7 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos.:	
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No.	
Information on patent family members				PCT/EP 02/08926	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 9515155 A	08-06-1995	IT M1932540 A1	05-06-1995		
		AU 693144 B2	25-06-1998		
		AU 1219895 A	19-06-1995		
		CA 2177721 A1	08-06-1995		
		CN 1145586 A	19-03-1997		
		WO 9515155 A1	08-06-1995		
		DE 0804168 A1	05-11-1997		
		JP 9505818 T	10-06-1997		
		NZ 277238 A	27-04-1998		
		ZA 9409567 A	10-10-1995		
US 5811436 A	22-09-1998	AU 682091 B2	18-09-1997		
		AU 1536895 A	21-08-1995		
		BG 62843 B1	29-09-2000		
		BG 100763 A	31-03-1997		
		BR 9507055 A	02-09-1997		
		DE 69508924 D1	12-05-1999		
		DE 69508924 T2	21-10-1999		
		DK 742715 T3	18-10-1999		
		EP 0742715 A1	20-11-1996		
		FJ 963051 A	01-08-1996		
		GR 3030131 T3	30-07-1999		
		HK 1012288 A1	12-05-2000		
		JP 9508402 T	26-08-1997		
		NO 963244 A	02-08-1996		
		NZ 278891 A	26-01-1998		
		PL 315679 A1	25-11-1996		
		RO 116342 B	30-01-2001		
		RU 2136281 C1	10-09-1999		
		SI 742715 T1	31-08-1999		
		SK 100496 A3	04-12-1996		
		AP 536 A	26-09-1996		
		AP 611 A	03-09-1997		
		AT 178489 T	15-04-1999		
		CN 1140411 A , B	15-01-1997		
		CZ 9602293 A3	15-01-1997		
		WO 9520964 A1	10-08-1995		
		ES 2129806 T3	16-06-1999		
		HU 75941 A2	28-05-1997		
		IL 112521 A	22-09-1999		
		TW 436296 B	28-05-2001		
		ZA 9500776 A	01-08-1996		
DE 20100529 U	10-05-2001	DE 20100529 U1	10-05-2001		
		WO 02055062 A2	18-07-2002		
US 4393200 A	12-07-1983	JP 56113793 A	07-09-1981		
		JP 1610300 C	15-07-1991		
		JP 2022080 B	17-05-1990		
		JP 56115797 A	11-09-1981		
		FR 2473526 A1	17-07-1981		
		GB 2071665 A , B	23-09-1981		
US 5763449 A	09-06-1998	AU 727175 B2	07-12-2000		
		AU 3913297 A	25-02-1998		
		EP 0938302 A1	01-09-1999		
		JP 2000505093 T	25-04-2000		
		US 5962461 A	05-10-1999		

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No.	
Information on patent family members				PCT/EP 02/08926	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	Publication date	
US 5763449	A	WO 9805312 A1	12-02-1998		
WO 02074238	A	26-09-2002	WO 02074238 A2	26-09-2002	
		US 2002147201 A1	10-10-2002		

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 17/14	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/02	A 6 1 P 25/02	1 0 3
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/30	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/32	A 6 1 P 25/32	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	

(81)指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100122301
弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100127638
弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 ナタリー・クロード・マリアンヌ・バージュ・コズレ
フランス、エフー５３１０１マイエンヌ・セデックス、ボワート・ポスタル２、ゾーヌ・アンデュ
ストリエル・デュ・テラ、ラボラトワール・グラクソスミスクライン

(72)発明者 ニコラ・リサ・アンナ・マルツォーリニ
イギリス、シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュ
ー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 パドマ・メニューード
イギリス、シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュ
ー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

Fターム(参考) 4C057 BB03 DD01 JJ54
4C063 AA01 BB08 CC81 DD10 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC21 EA10 GA02 GA07 GA14 GA16
MA02 MA04 NA09 ZA02 ZA03 ZA08 ZA12 ZA15 ZA18 ZA20
ZA22 ZA70 ZA81 ZA92